

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-512892

(43) 公表日 平成10年(1998)12月8日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 9/70

A 6 1 L 15/44

識別記号

3 0 2

F I

A 6 1 K 9/70

A 6 1 L 15/03

3 0 2

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平8-523226  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)1月25日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)7月16日  
(86) 国際出願番号 PCT/EP96/00295  
(87) 国際公開番号 WO96/23488  
(87) 国際公開日 平成8年(1996)8月8日  
(31) 優先権主張番号 195 03 336.1  
(32) 優先日 1995年2月2日  
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP, SI, US

(71) 出願人 エルティエス ローマン テラピーーズ  
ステメ ゲーエムベーハー  
ドイツ、デー 56567 ノイヴィード、イ  
リッヒャー ストラッセ 55  
(72) 発明者 ローレガ、ミッハエル  
ドイツ、デー 56567 ノイヴィード、ベ  
スタロットシシュトラーセ 38  
(74) 代理人 弁理士 池内 寛幸 (外2名)

(54) 【発明の名称】 創傷部への活性物質投与の為の薬剤形態

(57) 【要約】

密着性を有し、シート様で、処置する創傷面積と同等か  
或いはそれより小さい大きさで、均質に拡散された形態  
で、ある一定量の活性物質を含有するようにデザインさ  
れていることを特徴とする創傷部への活性物質投与の為  
の薬剤形態。

## 【特許請求の範囲】

1. 密着性を有し、シート様で、処置する創傷面積と同等か或いはそれより小さい大きさで、均質に拡散された形態で、ある一定量の活性物質を含有するようにデザインされていることを特徴とする創傷部への活性物質投与の為の薬剤形態。
2. いくつかの部分に分れており、創傷部に複数の小片を投与できることを特徴とするクレーム1に記載の薬剤形態。
3. 一つの部分からなり、創傷部へ適用できるように適用前に特定の創傷部の面積に合わせ、個々に切ることができることを特徴とするクレーム1に記載の薬剤形態。
4. 活性物質放出を調節できる薬剤を用いてデザインされていることを特徴とするクレーム1から3の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
5. 薬剤形態の溶解率或いは分解率に依存している活性物質放出の物理特性(kinetics)を備え、創傷液中において可溶性である或いは分解されることを特徴とするクレーム1から4の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
6. 創傷液中において分解され吸収されることを特徴とするクレーム1から5の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
7. 薬剤形態の侵食率に依存している活性物質放出の物理特性(kinetics)を備え、創傷液中において膨張できることを特徴とするクレーム1から6の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
8. 創傷液に対し不活性であり、活性物質放出の物理特性(kinetics)が活性物質の拡散率にのみ依存していることを特徴とするクレーム1から7の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
9. 多層構造を有することを特徴とするクレーム1から8の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
10. ある特定方向へ活性物質の運搬を導く為に、少なくとも一つの障壁及び／または調節要素を有することを特徴とするクレーム1から9の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。
11. 放出率に影響を与えるポリマーグループから少なくとも一つの補助物質並

びに可塑剤グループからの複数補助物質を含有することを特徴とするクレーム1から10の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。

12. 水溶性ポリマーを含有することを特徴とするクレーム1から11の一又はそれ以上に記載の薬剤形態。

13. 水中で膨張可能であり及び／又は水中で不溶性であるポリマーを含有することを特徴とするクレーム11に記載の薬剤形態。

14. まず均質に分散された形態で活性物質を含有する低粘着性で、流動性の組生物、溶液、分散物或いは溶融物を準備し、平面基材の表面に被覆し、その後前記組生物は溶解または分散した媒体を乾燥或いは溶融物の場合冷却により除去することによって固定し、その結果、被覆によって予め決定されている厚さのシート様平面物質となり、そこから最終的に同一形状且つ同一重量の多くの薬剤形態が穴あけ或いは切り取りにより分割されることを特徴とする創傷部への活性物質投与の為の薬剤形態の製造方法。

15. 創傷部の縁を部分的に覆うこと無く創傷部に完全に投与することを特徴とする先行するクレームに記載の薬剤形態の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 創傷部への活性物質投与の為の薬剤形態

創傷部の治療において、創傷表面或いは創傷床部に直接接触することを意図するか或いは必要とする活性物質を、その硬度によりかなり凹凸の激しい表面にでさえ間隙無く適用し得る薬剤形態を用いて投与することが必要である。これは通常溶剤、粉末、散布粉末、スプレー、並びに軟膏、クリーム及びゲルのような半固体製剤を使用し行われる。少量の高度活性物質を正確に且つ繰り返し投与する必要のある場合、或いはある一定期間創傷部においてある一定の活性物質濃度を維持する為、治療上前記薬剤形態からの放出が調節されることが好ましい場合、これらの薬剤形態の短所が特に明確になる。

創傷用包帯の成分及び構造により、創傷用包帯に活性物質を塗布し、その活性物質を遅延させて或いは調節して放出する創傷用包帯は、例えば米国特許第5098417号明細書、EP特許第49177号明細書又はドイツ特許B1190608号明細書に記載されている。これらの創傷用包帯は、深い創傷の場合特に創傷床部と接触しないという短所を有する。創傷用包帯と創傷液の間の中間面における活性物質の拡散により、或いは液体吸収後及びキャリア物質の膨張後、創傷用包帯からの活性物質の侵食によってのみ放出される為、機能する為のそのような創傷用包帯の効力は創傷液との相互作用に更に大きく依存している。創傷部中の液体状態は個人により大きく異なり、創傷の種類及び創傷治癒の局面により大きく変化する為、生体内においてそのような創傷用包帯を用いて、同程度で且つ繰り返し可能な放出の物理特性(kinetics)を得ることは可能でない。

本発明の目的は、一方では正確で繰り返し可能な活性物質量を投与する事ができ、且つ活性物質の放出を確実に調節でき、他方では冒頭にて述べた従来の薬剤形態に対して、深い創傷の場合でも凹凸のある創傷表面に適応でき、創傷表面と接触させ得る薬剤形態を提案することにある。活性物質を運び、密着性があり、

処置する創傷面積と同等か或いはそれより小さい大きさのシート様になるようデザインされており、均質に拡散された形態で活性物質を一定量含む変形可能なシート様薬剤形態により驚いたことに前記目的は達成されることが分かった。更に

前記薬剤形態の実施例を従属クレームの特性に従って記載する。

従来の変形可能な薬剤形態は、活性物質を運び、創傷部への適用後、例えばゲル、軟膏、クリーム或いはその他液体複合成分システムのようなシート様構造を形成し、創傷部において混合された後、反応して凝固し、専門家の術語によるいわゆる多数回投与薬剤形態に属するものとして供給される。これは一つの容器に存在する薬剤形態量が適切な投薬手順において複数回に渡っての使用を意図していることを意味する。投薬そのものは個々の使用者により行われる。使用者は、使用前に特定の投与量を計測した場合に限り、投与量中の活性物質量を知り得る。反復使用に際して、一定量の活性物質を繰り返し適用することが可能であるのは、前もって重量測定をした場合のみである。これら薬剤形態の容易な分割性及び低密着性によってのみ、この個人による多用な投薬が可能となる。一方、低密着性には、すでに述べたように薬剤形態が必要に応じて変形可能であり、並びに凹凸になった表面に適応できるという長所がある。

比較してみると本発明に係る薬剤形態は、錠剤或いはカプセルと類似した単一投与薬剤形態であり、密着性があり、前もって形作られており、均質に拡散した形態で一度の使用に対して限定された活性物質の投与量を含む。これは予め決められた量の活性物質が、必要な回数繰り返し投与できるという長所を持つ。この関連において、密着性とは前述の従来薬剤形態とは対照的に、現行量の薬剤形態、つまり活性物質の投与量が取り扱いそのものによって自動的に決められたり、変えられたり或いは影響されたりすること無く、使用者が取り扱うことのできる薬剤形態の内部結合及び固さを意味する。

一方では取り扱う為に密着性を必要とし、他方では創傷部への投与後、創傷床部の凹凸に適応できその創傷床部と接触できるように柔軟で変形可能である点において、本発明に係る薬剤形態は、例えば錠剤やカプセルのような他の単一投与薬剤形態とは異なる。この前提条件としては、シート様薬剤形態の大きさが処置される創傷面積に等しいか又はそれ以下であることがあげられる。前述した固体

薬剤形態に類似していて、活性物質が均質に拡散された補助成分の完全な組成物を最初に準備することにより、活性物質拡散の均質性は得られる。通常、薬剤形

態製造過程において同一形状同一重量、それに相応する同含有量の活性物質を有する複数の分割された薬剤形態が、そのような組生物から製造される。一般に、分割された個体薬剤形態に密着性を与える結合は、例えば圧力印加或いは化学反応といった物理的手段により薬剤形態の製造中に起る。

本発明に係る薬剤形態を製造するため、まず低粘着性で、流動性の組生物、例えば均質に分散された形態で活性物質を含有する溶液、分散物或いは溶融物を準備する。その後、この組成物を当業者周知の方法により平面基材に被覆する。前述した固体薬剤形態とは対照的に、本発明に係る薬剤形態の生産において、個体に分割された薬剤形態に密着性を与える結合過程は、薬剤形態の製造或いは分割工程中ではなく前もって起る。溶解した或いは分散した媒体を乾燥或いは溶融物が被覆に使用される場合、冷却によって除去し、平面基材に被覆した後、結合が起る。この過程の間に起る密着性の強化は、補助物質成分の性質及び効力によるものである。その結果、被覆によって予め決定されている厚さの広いシート様の継ぎ目の無いベルトとなる。前記ベルトの厚さに関する制限要因としては、与えられた製剤に対して、創傷への投与後創傷床部に適応するよう個体に分割された薬剤形態の柔軟性及び変形可能性の必要性があげられる。予め決定された面積を有する個体薬剤形態が、例えば穴あけ及び切り取りのような周知の方法によって継ぎ目無しのベルトから分割される。均質に分散された形態で活性物質を含有する組成物を用いて、ある一定の被覆重量を維持しながら被覆を行う為、全ての個体に分割された薬剤形態は、均質に分散している同量の活性物質を含有する。このことにより、使用者による正確且つ繰り返し行われる投薬が可能となる。単位面積当たり及び面積自体の活性物質含有量は、製造工程で広い範囲に渡り継続的に変更できる為、本発明に係る薬剤形態により、非常に少量の活性物質であっても正確で信頼できる投薬が可能となる。更に、使用者は特定の問題及び治療上の必要性に基づいて活性物質を投与できる。従って、例えば使用者は創傷部に複数の薬剤形態を同時に投与でき、創傷床部に複数の薬剤形態を隣り合わせに適用す

ることもできる。ただし、例えば治療する創傷面積が薬剤形態の面積より狭い場合、あるいはその面積により与えられる薬剤形態中の活性物質の投与量がある特

定の治療上多すぎる場合、使用者は与えられた面積の薬剤形態を小片に分割することも可能である。従って、本発明に係る薬剤形態は、例えばシリコーン処理の施されたシート、cmスケールで区切りを後に加えることが可能なシート状の薬剤形態が、容易に分離され得る不活性シート様接着基材と共に使用者に提供できる。活性物質を含有する薬剤形態を塗布した表面物質は周知となっており、使用者は、シート或いは巻き上げられたストリップの形状にある薬剤形態からその面積、つまり治療上の観点から必要とみなされる量の活性物質を切り取ることができる。それぞれの場合、結果としてシート様の薬剤形態の大きさは、治療する創傷面積と等しいかそれ以下となる。これにより、創傷床部への適用が可能になり、投与された活性物質量が創傷部で確実に放出される。創傷部の縁を部分的に覆う適用に際して、創傷部に広がる薬剤形態のほんの一部が活性物質を放出するのみとなり、正確な投薬の長所が失われる。

本発明に係る創傷部における薬剤形態に使用される活性物質は、例えば創傷治癒を促進し、新脈管形成を引き起こす顆粒形成を促進し、上皮化を促進する活性物質、酵素、消毒薬、殺菌薬並びに抗生物質のような創傷消毒活性物質、止血活性物質などであることが好ましい。創傷治癒を促進するさらに重要な活性物質としては、非常に低い濃度においてでさえ高活性度を示す活性ペプチド並びにプロテインが生物学物質としてあげられ、それら殆どが組換え技術により製造される。本発明に係る薬剤形態は、血小板由来成長因子(PDGF)、表皮成長因子(EDF)、血小板由来内皮細胞成長因子(PD-ECGF)、酸性線維芽細胞成長因子(aFGF)、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)、変換成長因子 $\alpha$ (TGF $\alpha$ )、変換成長因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )、角化細胞成長因子(KGF)、インスリン様成長因子1及び2(IGF1, IGF2)並びに腫瘍壊死因子(TNF)のようないわゆる成長因子である物質用に特に適したキャリア並びに運搬システムを示している。

本発明に係る薬剤形態のその他の長所としては、薬剤形態からの活性物質の放出を調節できることがあげられる。適用後薬剤形態は常に創傷部或いは創傷組織

液と接触することになる為、組織液との相互作用は活性物質放出上重要な影響を

もたらし、次に放出の調節に利用できる。従って、活性物質を比較的急速に放出する為、薬剤形態が創傷液中で可溶性であるか、或いは分解されるように本発明に係る薬剤形態は配合されている。この場合、活性物質放出の物理特性(kinetics)は、薬剤形態の溶解率或いは分解率に依存している。薬剤形態が創傷液中で個体成分の分子範囲にまで完全に分解され吸収されるように配合されているのであれば、適用時間の経過後、溶解された或いは分解された軟膏或いはクリームに類似の薬剤形態を、創傷部から洗い落とされなければならない。薬剤形態が創傷液の吸収で単に膨張するように組成物を選択することにより活性物質の放出を遅らせたり延ばしたりすることができる。特に創傷液は薬剤形態の侵食をゆっくりにする薬剤形態中の活性物質を溶解する。この場合、活性物質の放出は膨張容量並びに薬剤形態の侵食率に依存する。

薬剤形態の組成物が、創傷液に対し不活性であり創傷液と相互作用しないように薬剤形態の組成物を選択することにより、活性物質の放出をさらに遅らせ延ばす。その場合活性物質放出の物理特性(kinetics)は、薬剤形態内における及び薬剤形態と創傷床部或いは創傷液の間の中間面における活性物質の拡散率にのみ依存する。

前述の場合には、薬剤形態が溶解しない或いは分解できないような場合、使用者は、洗い落とすこと無く、或いは類似の処置を施すこと無く、創傷部からいつでも完全に薬剤形態を除去できるという長所を持つことになる。

その他の実施例として、本発明に係る薬剤形態が多層構造を有することが好ましい。例えば、創傷液中において溶解し或いは分解できる層で、できるだけ急速に到達されるよう、必要最小限の活性物質濃度の為の活性物質の急速な放出に役立つ層は、長時間にわたって必要な活性物質濃度を維持する為、活性物質のゆっくりで均一な放出に役立つ不活性な、或いは膨張可能な層を用いて層状に組み合わせ得る。例えば異なった活性物質の放出が異なった時間に異なった放出率で起るべきである場合にも、この種の多層薬剤形態を使用できる。

多層薬剤形態の実施例として、例えばポリウレタン、ポリエステル或いはポリプロピレンの柔軟なシートのような活性物質を含有しない障壁及び／または調節

要素を含むものが好ましい。そのような障壁或いは調節要素の意図するところは、ある特定方向へ活性物質の運搬を導くことにある。例えば、活性物質を運ぶ変形可能な層が創傷床部に適用される場合、創傷床部に層状になった障壁層は、例えば重度滲出を伴う創傷部において、不必要に高い希釈効果を導く可能性のある、周りを取り囲んでいる創傷液に運ばれる活性物質を妨げることができる。例として、伝染病の際、創傷床部において混合物に位置する細菌集合体が急速且つ高濃度の消毒液或いは抗生剤で制御されるべき場合、本発明に係る障壁要素を備えた薬剤形態は特に有効である。

創傷治療の為の本発明に係る薬剤形態のその他の実施例において、薬剤形態は例えば発泡体或いはスポンジ様の多孔性のものであることが好ましい。細孔(pores)の大きさ及び薬剤形態の構造は、例えば線維芽細胞のような細胞がそのセル中に移動できるように設計されていることが好ましい。同時に、前記セルに対して構造的配向が細胞に与えられる。その構造的配向は、薬剤形態中のスポンジ構造の自然な結合組織に類似していることが好ましい。細胞の内方への成長は、例えば、本発明に係る薬剤形態が組織において分解された後、該薬剤形態にとって変わる組織の血管新生に、或いは組織形成に必要とされる製剤の分解に、或いは物質の運搬、或いは沈着に必要とされ得る。この場合、薬剤形態の多孔度に対する前提条件は、例えば活性物質が均質に分散しており、被覆されるべき組成物に空気を挿入することによって、或いは、溶液又は分散物で被覆された後、外面が乾燥した状態に溶剤又は分散媒質を蒸発させることにより、被覆されたウェブに残された孔又は穴により、生産工程において製造され得る。本発明に係る薬剤形態の製造にあたり、材料及び補助物質の選定は、その密着性、柔軟性及び変形可能性の必要性により、並びに活性物質放出の必要とされる薬動力学に対する必要性により主として決定される。その他の制限要因は、使用される材料及び補助物質の範囲が創傷組織との接触で優れた耐容性を示すものに縮小されるということである。材料及び補助物質の組み合わせにより製造される薬剤物質は、創傷部への適用後、例えば角化細胞、線維芽細胞或いは内皮細胞のような細胞の機能及び活動を妨げてはならない。

本発明に係る薬剤形態を製造する為最小限必要なのは、ポリマー類のグループからの補助物質及び可塑剤グループからの補助物質である。被覆し乾燥させ或いは冷却した後、ポリマーは例えば共有結合、水素結合或いはイオン相互作用を通して結合に役立ち、薬剤形態に必要な密着性を提供するネットワークを形成する為、薬剤形態の密着性及び内部結合を確実なものとする。可塑剤が柔軟性を持ち変形可能であり、その為創傷床部に適応され得るように、可塑剤は薬剤形態の硬度を調節する。創傷治療にとって生理的適性を有する適切な可塑剤は、例えばグリセロール、ソルビトールのような低分子量多価アルコール、低分子量ポリエチレングリコール或いは低分子量ポリプロピレングリコールであることが好ましい。

創傷液中において溶解する、或いは少なくとも分解する急速放出手段に適した重合体は特に水溶性ポリマーである。そのようなポリマーとしては、コラーゲン及びゼラチン、アルギン酸塩、ペクチン、カラゲニエン或いはキサンタン(xanthan)のような植物性多糖類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース或いはナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロース誘導体、デンプン並びにデンプン誘導体、ガラクトマンナン及びガラクトマンナン誘導体、キトサン及びキトサン誘導体、糖タンパク質、プロテオグリカン、グルコサミングリカン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、高分子量ポリエチレングリコール及び高分子量ポリプロピレングリコールであることが好ましい。

長時間にわたる遅延放出を伴う薬剤形態に適した、創傷液中において膨張するか、或いは創傷液と相互作用しないポリマーとしては、特に水中において膨張するか或いは水中において不溶性であるポリマーがある。このようなポリマーとしては、エチルセルロース、フタル酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースアセテートコハク酸エステル、或いはコハク酸エチルセルロースのようなセルロース誘導体、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート並びにポリメタクリレート、ポリラクチド、ポリグリコリド及びポリアミノ酸であることが好

ましい。

該薬剤は更に補助物質として以下の物質を含有してもよい：

- ・例えば p-C1-m-クレゾール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエチルアルコール、クロロブタノール、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、4-ヒドロキシ安息香酸プロピル、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、二酢酸クロルヘキシジン或いはジグルコン酸クロルヘキシジン、エタノール或いはプロピレングリコールのような防腐剤、
- ・例えばグリシン緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤或いはクエン酸・リン酸緩衝剤のようなpH調整剤、
- ・例えばアスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、酢酸トコフェロール、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール或いはブチルヒドロキシトルエンのような抗酸化剤、
- ・マニトール、ブドウ糖、乳糖、果糖、白糖、サイクロデキストリン或いはデキストランのような活性物質の生物活性安定化の為の補助物質、
- ・油、脂肪並びにワックスのような乳化可能補助物質。
- ・例えば、非イオン乳化剤、両性乳化剤、陽イオン乳化剤並びに陰イオン乳化剤のような乳化安定剤、
- ・例えば微晶性セルロース、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、二酸化チタン、タルク、二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カオリン、疎水性デンプン、ステアリン酸カルシウム或いはリン酸カルシウムのような充てん剤、
- ・サポニン、アルギンエステル、アミノオキシド或いは脂肪アミノオキシドのような起泡剤。

#### 実施例 1：

アセトン34g、ポリエチレングリコール400を6g並びに酢酸エーテル16gを開閉可能な攪拌容器に入れる。一定速度で攪拌しながら、ポリビニルピロリドン・酢酸ポリビニルコポリマー33.6g、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンコポリマー2g、並びにヒドロキシプロピルセルロース3.3gを

連続的に前記混合溶媒において溶解する。

#### 実施例 2：

一定速度で攪拌しながら、実施例 1 の原液にリドカイン 3.3 g を溶解する。該溶液をシリコーン処理の施された紙に 300  $\mu\text{m}$  の被覆厚で被覆し、約 5 m/秒の気速で 50℃ の乾燥管において対流的に乾燥させる。乾燥させた結果、単位面積当たり重量 130 g/m<sup>2</sup> を有し、それに相応した活性物質含有量 0.8 mg リドカイン/cm<sup>2</sup> を有する、柔らかく、わずかに濁った、柔軟な膜ができる。

面積 5 cm<sup>2</sup> の円形薬剤形態とそれに相応した活性物質含有量 リドカイン 4 mg が前記フィルムから穴を空けて除去される。その薬剤形態をそれぞれパドルオーバーディスク装置に配置し、50 rpm、32℃ で純粋 500 ml の中で攪拌する。30 分、1、2、4、び 24 時間経過後、放出された媒質 10 ml づつを除去する。放出された活性物質量は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により決定される。結果は下表の通りである。

除去する時間	放出された活性物質量(mg；累積)
30分	3.1865
1時間	3.4828
2時間	3.7978
4時間	3.8807
24時間	4.1102

薬剤形態は 30 分後、いくつかの小片に分解されていて、この時点で薬剤形態からの活性物質放出は既にほぼ 80% となっており、4 時間後では 97% である。急速な痛み軽減及び投与された活性物質の最大限の利用を達成する為活性物質を急速に放出するというこの種の薬剤形態に必要とされる条件は満たされている。

#### 実施例 3：

一定速度で攪拌しながら、実施例 1 の原液に塩酸クロルヘキシジン 5.2 g を溶解する。該溶液をシリコーン処理の施された紙に被覆し、実施例 2 と同条件の

下乾燥させる。その結果、単位面積当たり重量  $130\text{g/m}^2$  を有し、それに相応した活性物質含有量  $1.2\text{mg}$  塩酸クロルヘキシジン/ $\text{cm}^2$  を有する、柔らかく、変形可能な膜ができる。面積  $5\text{cm}^2$  の円形薬剤形態とそれに相応した活性物質含有量塩酸クロルヘキシジン  $6\text{mg}$  が前記フィルムから穴を空けて除去される。その薬剤形態をそれぞれパドルオーバーディスク装置に配置し、 $50\text{rpm}$ 、 $32^\circ\text{C}$  で純粋  $500\text{ml}$  の中で攪拌する。30分後及び1時間後に放出された媒質  $10\text{ml}$  づつを除去する。放出された活性物質量はHPLCにより決定される。結果は下表の通りである。

除去する時間	放出された活性物質量(mg ; 累積)
30分	6.1400
1時間	6.1963

薬剤形態は30分後、完全に分解されており、投与された活性物質量の100%が放出されている。使用に際し、伝染病の際にも必要となる、塩酸クロルヘキシジンの消毒効果は非常に急速であり、高度に集中的に始まる。投与された活性物質の利用は最適である。

#### 実施例4：

アセトン  $34\text{g}$  酢酸エチル  $16\text{g}$  並びにポリエチレングリコール  $400$  を  $6\text{g}$  を開閉可能な攪拌容器に入れる。一定速度で攪拌しながら、エチルセルロース  $6\text{g}$ 、ポリビニルピロリドン・酢酸ポリビニルコポリマー  $11\text{g}$ 、ヒドロキシプロピルセルロース  $5.5\text{g}$ 、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンコポリマー  $1\text{g}$ 、並びにエストラジオール  $0.9\text{g}$  を連続的に前記混合溶媒において溶解する。

該溶液をシリコン処理の施された紙に  $400\mu\text{m}$  の被覆厚で被覆し、約  $5\text{m/s}$  の気速で  $50^\circ\text{C}$  の乾燥管において対流的に乾燥させる。乾燥させた結果、単位

面積当たり重量  $130\text{g/m}^2$  を有し、それに相応した活性物質含有量  $0.385\text{mg}$  エストラジオール/ $\text{cm}^2$  を有する、柔らかく、変形可能な膜ができる。この膜は、エストラジオールの投与によって創傷治癒促進効果を得るために、この活性物

質の最初の投与量の放出に引き続き最適に低投与維持量が長時間に渡って持続的に及び調節されて放出されることを必要とする点において実施例2及び3に記載されているものと異なる。

放出の薬動力学を研究するため、面積  $5\text{ cm}^2$  の円形薬剤形態と活性物質含有量 エストラジオール  $1.924\text{ mg}$  が前記フィルムから穴を空けて除去される。その薬剤形態をそれぞれパドルオーバーディスク装置に配置し、 $50\text{ rpm}$ 、 $32^\circ\text{C}$  で純粋  $500\text{ ml}$  の中で攪拌する。30分、2、6及び24時間経過後、放出された媒質  $10\text{ ml}$  づつを除去する。放出された活性物質量はHPLCにより決定される。結果は下表の通りである。

除去する時間	放出された活性物質量(mg ; 累積)
30分	0.9957
2時間	1.0943
6時間	1.1814
24時間	1.3079

薬剤形態は30分後、適度な膨張を示し、投与された活性物質量の約半分が放出されていた。結果から、活性物質の放出はその後明確に減少し、1時間にエストラジオール約  $10-20\text{ }\mu\text{g}$  が維持量として放出されていることが分かる。投与された活性物質量の68%が24時間後に放出されている。数時間後には分解されるこの薬剤形態における活性物質貯蔵器は数日間に渡る使用でさえ可能である持続的低投与量エストラジオールの放出のためには十分である。

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年4月4日

【補正内容】

請求の範囲

(補正クレーム1)

1. 下記のような固有の特性の組み合わせを示すことを特徴とする創傷部への活性物質投与の為の単一投与薬剤形態：
  - a) 密着性を有し、シート様で変形可能であり、
  - b) 単位面積あたり一定の適用に関連した濃度で均質に拡散された形態で、活性物質を含有し、
  - c) 活性物質の運搬を調節できるようにデザインされており、
  - d) 処置する創傷面積と同等か或いはそれより小さい面積への適用の為デザインされている。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/00295

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/70 A61L15/38 A61L15/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 460 588 (LTS LOHMANN) 11 December 1991 see column 6, line 14 - line 17 ---	14
A	DE,A,36 06 265 (RÖHM PHARMA) 3 September 1987 ---	
A	DE,A,31 39 089 (RÖHM PHARMA) 14 April 1983 -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 1996

Date of mailing of the international search report

25.06.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (-31-70) 340-3016

Authorized officer

Peltre, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT, EP 96/00295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-460588	11-12-91	DE-A- 4018247	12-12-91
		AT-T- 127016	15-09-95
		CA-A- 2044043	08-12-91
		DE-D- 59106348	05-10-95
		ES-T- 2078994	01-01-96
		JP-A- 7100186	18-04-95
DE-A-3606265	03-09-87	EP-A- 0238839	30-09-87
		JP-A- 62207464	11-09-87
		US-A- 4904469	27-02-90
DE-A-3139089	14-04-83	NONE	